

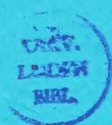
**DAS ZENTRALE CUSHING - SYNDROM
LANGZEITVERLAUF NACH TRANSSPHENOIDALER
HYPOPHYSENOOPERATION**

NORBERT MOSKOVITS

~~1987~~

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. E. Buchborn

DAS ZENTRALE CUSHING-SYNDROM

Langzeitverlauf nach transssphenoidaler Hypophysenoperation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Moskovits

aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. O.A. Müller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1988

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. O.A. Muller für die Überlassung
des Themas und für die unermüdliche Unterstützung, die
mir eine unschätzbare Hilfe war

Herrn Prof. Dr. med. R. Fahlbusch und seinen Mitarbei-
tern für die gute Zusammenarbeit und die Überlassung
der Krankenakten

Fr. F. Haag für die sorgfältige und zuverlässige Aus-
führung der photographischen Arbeiten

Meinen Eltern

ABKURZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
CRF	Corticotropin-Releasing-Faktor
GH	Growth Hormone
IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
LVP	Lysin-Vasopressin-Test
n	Probandenzahl
NNR	Nebennierenrinde

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	4
2.1.	Beurteilung des Operationserfolges	4
2.2.	Fragebogen	4
2.2.1.	Anamnese	5
2.2.2.	Klinische Symptome	5
2.2.3.	Radiologische Untersuchungen	6
2.2.4.	Fragen zur Operation	6
2.2.5.	Laboruntersuchungen	6
2.3.	Auswertung	8
3.	ERGEBNISSE	12
3.1.	Geschlechts- und Altersverteilung	12
3.2.	Häufigkeit der klinischen Symptome.....	16
3.3.	Bedeutung des ersten Symptoms	18
3.4.	Vergleich des Gewichts prä- und postoperativ	21
3.5.	ACTH-Spiegel und Hyperpigmentation	22
3.6.	Präoperative Laboratoriumsdiagnostik	24

3.7.	Histologie der Adenome	27
3.8.	Radiologische Befunde	28
3.9.	Erfolg der Operation in Abhängigkeit vom Operationsjahr	29
3.10.	Reversibilität der Symptome	30
3.11.	Operationserfolg	31
3.12.	Letalität	33
3.13.	Postoperatives Auftreten einer Nebennieren- rindeninsuffizienz	33
3.14.	Rezidive	34
4.	DISKUSSION	37
4.1.	Klinische Befunde	37
4.2.	Radiologische Untersuchungen	41
4.3.	Histologie	42
4.4.	Laboratoriumsdiagnostik	43
4.5.	Therapieerfolg	46
5.	ZUSAMMENFASSUNG	53
6.	LITERATUR	56

7.	LEBENS LAUF	64
----	-------------------	----

1. EINLEITUNG

Seit sich Harvey Cushing vor nunmehr 75 Jahren erstmals eingehender mit dem später nach ihm benannten Syndrom befaßte [8], hat sich das Wissen über diese Krankheit vervielfacht. Damals war die Diskussion über die Ätiologie dieser Erkrankung sehr verwirrend. Einerseits bestand keine klare Meinung darüber, ob es sich um eine Über- oder Unterfunktion der Hypophyse handelte[8]; daher auch der Begriff "Dyspituitarism" [10,16]. Andererseits konnte das Cushing-Syndrom nicht scharf von anderen Erkrankungen abgetrennt werden, und wurde deshalb häufig mit der Dystrophia adiposogenitalis Frohlich beziehungsweise dem Adrenogenitalem Syndrom als eine Entität zusammengefaßt [8]. Erst 20 Jahre später, 1932, konnte Cushing ein basophiles Adenom der Hypophyse, ohne primäre Nebennierenrindenbeteiligung, als Ursache der Erkrankung nachweisen[9,21]. Allerdings operierte Cushing, obwohl er Neurochirurg war, keinen dieser Patienten; sein Wissen basierte auf Befunden bei Obduktionen [2].

Im Jahre 1938 gelang es Haymaker erstmals die Ätiologie des Adrenogenitalen Syndroms und des Cushing-Syndroms klar zu trennen. Er fand eine übermäßige Produktion der Geschlechtshormone der Nebennierenrinde als Ursache des AGS und postulierte das Cushing-Syndrom als Gegenteil des Morbus Addison [22]. Es dauerte jedoch weitere zehn Jahre, bis das verantwortliche Hormon aus dem Urin von Patienten mit Cushing-Syndrom isoliert werden konnte [35], und erst ab 1954 war es möglich die erhöhten Cortisolwerte auch im Plasma nachzuweisen [49,50,54].

Mit den von Liddle 1960 beschriebenen Tests [32,33] und der Entwicklung der Bestimmung des ACTH-Spiegels [43,59] bestand die Möglichkeit die verschiedenen Ätiologien des Cushing-Syndroms zu differenzieren[42].



Der Corticotropin-Releasing-Faktor, dessen Synthese erst kurzlich gelang, ist ein weiteres Hilfsmittel zur Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms [44,48,57]. Trotzdem konnte die primäre Ursache des Cushing-Syndroms (hypothalamisch-hypophysar) bis heute nicht eindeutig geklärt werden [12].

Auch bei der Therapie des Cushing-Syndroms gab es immer wieder neue Aspekte. So war z. B. erst seit Ende des 2. Weltkrieges die totale Adrenalektomie als Therapie möglich, da erst ab dieser Zeit die Glukokortikoide zur notwendigen Substitutions-therapie zur Verfügung standen.

Bei der Operation der Hypophyse konkurrierten zwei Verfahren miteinander, der transfrontale, intracranielle und der transsphenoidale, extracranielle Zugang [23]. Die transsphenoidale Operation wurde bereits um das Jahr 1910 durchgeführt [17], dann aber zu Gunsten der transfrontalen Operation größtenteils wieder verlassen. Durch die Einführung moderner Techniken, vor allem dem Einsatz des Operationsmikroskops und des gebogenen Endoskops durch Hardy [18,20], erlangte die transsphenoidale Operation, dank ihrer Vorteile gegenüber dem transfrontalen Zugang, wieder mehr Beachtung, und ist heute, insbesondere bei intrasellären Mikroadenomen die Therapie der Wahl [41].

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Untersuchungsergebnisse von 70 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom, bei denen eine selektive, transsphenoidale Mikroadenomentfernung aus der Hypophyse durchgeführt wurde, ausgewertet, wobei besonderer Wert auf den Langzeitverlauf gelegt wurde.

Es handelte sich hierbei um Patienten, die in der Zeit von 1971-1982 operiert worden waren. Patienten, die nach 1982 operiert wurden, wurden nicht in die Studie aufgenommen, um einen genügend langen postoperativen Verlauf erfassen zu können; so trat zum Beispiel in einem Fall ein Rezidiv

erst nach 1982 auf, das somit auch dokumentiert werden konnte. Der postoperative Beobachtungszeitraum betrug also, je nach Operationsjahr zwischen drei und 13 Jahren. Bei einem Patienten, der nach einem Zweiteingriff verstarb, betrug dieser Zeitraum nur 1,5 Jahre. Langzeitstudien dieser Art fehlten bisher in größerem Umfang.

Zusätzlich beschäftigt sich diese Arbeit, anhand der präoperativen Untersuchungen, mit der Problematik der Diagnosestellung des Cushing-Syndroms.

2. METHODIK

2.1. Beurteilung des Operationserfolges

Die Patienten wurden postoperativ in zwei Gruppen eingeteilt, und zwar solche bei denen sich eine Remission des Krankheitsbildes einstellte, und solche bei denen eine Remission ausblieb. Ausschlaggebend für die Definition einer Remission war, neben dem Rückgang der klinischen Zeichen des Cushing-Syndroms, die Normalisierung des 2mg-Dexamethason Hemmtests. Die übrigen Laboruntersuchungen (Insulin-Hypoglykämie-Test, Cortisol-Tagesprofil) waren häufig kurz nach gelungener Operation noch pathologisch, und wurden erst im weiteren, manchmal jahrelangen, Verlauf wieder normal.

Dementsprechend bedeutete "keine Remission", daß die Labor-tests (v. a. der 2mg-Dexamethason Hemmtest) pathologisch blieben, unabhängig vom klinischen Bild, das sich bei einigen Patienten, trotz ausbleibender Remission, kurzfristig besserte.

Bei einem Teil der Patienten mit Remission trat im weiteren postoperativen Verlauf ein Rezidiv des Cushing-Syndroms auf. Diese Patienten wurden, als Spezialfälle derjenigen mit Remission, noch gesondert diskutiert.

2.2. Fragebogen

Die in dieser Arbeit verwendete Information wurde den jeweiligen Krankenakten entnommen. Sie wurden anhand eines

Fragebogens bearbeitet, der die Anamnese, die klinischen Symptome, die radiologischen Untersuchungen, Fragen zur Operation und die Laboruntersuchungen berücksichtigte.

2.2.1. Anamnese

- Geschlecht des Patienten
- Alter
- Erste(s) Symptom(e) des Cushing-Syndroms
- Zeitpunkt des Auftretens des ersten Symptoms

2.2.2. Klinische Symptome

- Vollmondgesicht
- Plethora
- Stammfettsucht
- Gewicht
- Striae
- Buffelnacken
- Osteoporose, Frage nach Spontanfrakturen
- Arterielle Hypertonie
- Hypogonadismus.
 - bei Männern: Minderung von Libido und Potenz
 - bei Frauen: Oligo-/Amenorrhoe
- Zeichen des Androgenüberschusses bei Frauen
 - Hirsutismus, Akne, Haarausfall
- Muskelschwäche
- Leistungsminderung und Müdigkeit
- Hyperpigmentierung
- Psychische Veränderungen

- Gesichtsfeldausfälle, Katarakt, Glaukom, Exophthalmus
- Gastrointestinale Ulcera
- Erhöhte Infektanfälligkeit
- Schlechte Wundheilung
- Knöchelödeme
- Hämorrhagische Diathese
- Nephrolithiasis
- Kopfschmerz
- Gynäkomastie
- Galaktorrhoe
- Diabetes
- Auslösung des Cushing-Syndroms durch vorangegangene Schwangerschaft

2.2.3. Radiologische Untersuchungen

2.2.4. Fragen zur Operation

- Histologie des entfernten Adenoms
- Komplikationen der Operation

2.2.5. Laboruntersuchungen

Im Rahmen der endokrinologischen Funktionsdiagnostik wurden zur Sicherung der Diagnose folgende Tests durchgeführt:

- Basales Cortisol
- Cortisol nach 2 mg Dexamethason

Basales Cortisol	5-24 $\mu\text{g}\%$
Cortisol nach 2mg Dexamethason	Suppression unter 2 $\mu\text{g}\%$
Cortisol-Tagesprofil	Physiologische Tagesrhythmik
Corticoid-Metaboliten im 24-Stunden-Urin	
-17-OH-Steroide	♂ 3-11 mg/d ♀ 3-10 mg/d
-17-Ketosteroide	♂ 8-24 mg/d ♀ 5-15 mg/d
-freies Cortisol	20-200 $\mu\text{g}/\text{d}$
Corticoid-Metaboliten i. 24-h-Urin n. 2mg Dexamethason	Suppression auf mindestens die Hälfte des Basalwertes
Insulin-Hypoglykämie-T.	
-Cortisol	Anstieg um 8 $\mu\text{g}\%$
-Wachstumshormon	Anstieg auf über 7 ng/ml
Cortisol nach 8mg Dexamethason	Suppression um mindestens 30% des Basalwertes
Corticoid-Metaboliten i. 24-h-Urin n. 8mg Dexamethason	Suppression um mindestens 30% des Basalwertes
Basaler ACTH-Spiegel	15-50 pg/ml
Lysin-Vasopressin- bzw. CRF-Test	Anstieg des Cortisols um mindestens 6 $\mu\text{g}\%$ Anstieg des ACTH um mindestens 20 pg/ml

Tab. 1 : Normwerte der angewandten Tests

- Cortisol-Tagesprofil
- Corticoid-Metaboliten im 24-Stunden
- Corticoid-Metaboliten im 24-Stunden nach 2 mg Dexamethason
(4 x 0,5mg über 2 Tage)
- Insulin-Hypoglykämie-Test für Cortisol und Wachstumshormon

Zur Unterscheidung der verschiedenen Ätiologien des Cushing-Syndroms wurden folgende differentialdiagnostische Tests angewandt:

- Cortisol nach 8 mg Dexamethason
- Corticoid-Metaboliten im 24-Stunden-Urin nach 8 mg Dexamethason
(4 x 2 mg über 2 Tage)
- ACTH-Spiegel
- Lysin-Vasopressin bzw. CRF-Test

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Normwerte der angewandten Tests.

2.3. Auswertung

Die klinischen Zeichen des Cushing-Syndroms und die Ergebnisse der Laboruntersuchungen wurden jeweils sowohl prä-, als auch postoperativ erfasst.

Nachdem die einzelnen Fakten und Untersuchungsergebnisse zusammengetragen worden waren, wurden die folgenden Punkte

ausgewertet.

a) Geschlechts- und Altersverteilung

b) Häufigkeit der klinischen Symptome

Hier wurden die im Fragebogen unter Punkt 2) aufgeführten Symptome verwendet.

c) Bedeutung des(r) ersten Symptoms(e)

Es verging jeweils eine sehr unterschiedliche Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome des Cushing-Syndroms und der Diagnosestellung. Hier wurde untersucht wie diese Zeitspanne von der Anzahl und Art der ersten Symptome abhing.

d) Vergleich des Gewichtes prä- und postoperativ

Es wurde das Gewicht vor und nach Operation, sowie das postoperative Gewicht in Abhängigkeit vom Erfolg der Operation (Remission-keine Remission) verglichen.

Dabei wurde das Übergewicht als prozentuelle Abweichung vom Normalgewicht, das als Körpergewicht in cm minus 100 festgelegt wurde, definiert. Als postoperatives Gewicht wurde jeweils das niedrigste im postoperativen Verlauf gemessene Gewicht verwendet.

e) ACTH-Spiegel und Hyperpigmentation

Hier wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe des

morgendlich gemessenen ACTH-Spiegels und eventueller Hyperpigmentationen untersucht.

Da der Radio-Immuno-Assay für die Bestimmung des ACTH routinemäßig erst seit 1978 zur Verfügung stand, wurde diese Untersuchung bei den Patienten, die vor dieser Zeit bereits operiert worden waren, nicht durchgeführt.

f) Präoperative Laboratoriumsdiagnostik

Es wurde die Wertigkeit und Aussagekraft der angewandten Labortests untersucht.

Es konnte jedoch nur auf die Sensitivität eingegangen werden. Die Spezifität konnte nicht berücksichtigt werden, da die hierzu notwendigen falsch positiven Befunde bei Gesunden, wegen der Beschränkung des Patientenguts auf Cushing-Patienten, nicht vorlagen.

g) Histologie der Adenome

Die Adenome wurden auf Grund ihrer Histologie in vier Gruppen eingeteilt: basophil, eosinophil, chromophob und gemischtzellig (basophil-eosinophil). Es wurde die Häufigkeit der verschiedenen Typen festgestellt, und eventuelle Zusammenhänge zwischen Histologie und Operationserfolg untersucht.

h) Radiologische Befunde

In der radiologischen Diagnostik wurden folgende Untersuchungsmethoden angewandt: Schädel seitlich, Sella Schichtaufnahmen, Computertomogramm. Es wurde die Treffsicherheit dieser Methoden bei der Suche nach

Mikroadenomen untersucht.

i) Erfolg der Operation in Abhängigkeit vom OP-Jahr

Hier wurde die Häufigkeit von Remissionen, ausbleibenden Remissionen und Rezidiven in Abhängigkeit vom jeweiligen Operationszeitpunkt untersucht. Der Sinn dieser Untersuchung war zu prüfen, ob sich das Verhältnis von erfolgreichen zu erfolglosen Operationen im Laufe der Jahre verschiebt.

j) Reversibilität der Symptome

Hier wurde untersucht, welche Symptome sich trotz Remission nicht zurückbildeten. Symptome, die prinzipiell irreversibel sind, wie zum Beispiel Nierensteine, Katarakt etc. wurden nicht berücksichtigt.

k) Operationserfolg

Hier wurden die Häufigkeiten der Remissionen, mit der Untergruppe der Rezidive, und die Häufigkeiten der Fälle mit fehlender Remission miteinander verglichen.

l) Letalität des Eingriffs

m) Postoperatives Auftreten einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz

Es fiel auf, daß sich bei einigen Patienten nach der Operation eine sekundäre NNR-Insuffizienz von ca. 6-12 Monaten Dauer

einstellte, die auch substitutionsbedürftig war. Eine NNR-Insuffizienz wurde dann angenommen, wenn der Cortisolspiegel unter 4 µg% lag.

Es wurde die Häufigkeit des Auftretens der NNR-Insuffizienz festgestellt, und mit dem Operationserfolg korreliert.

n) Rezidive

Dieses Kapitel befaßte sich eingehender mit den Rezidiven, vor allem bezüglich der Latenz zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs, der ersten Symptome des Rezidivs und dem weiteren Vorgehen bei diesen Patienten.

3. ERGEBNISSE

3.1. Geschlechts- und Altersverteilung

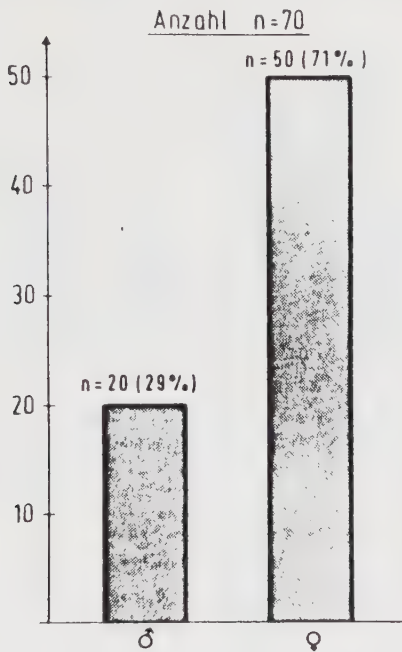


Abb. 1: Geschlechtsverteilung

Das zentrale Cushing-Syndrom trat bei Frauen 2,5 mal häufiger auf als bei Männern (Abb. 1).

In Abbildung 2 ist die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation dargestellt. Sie entspricht weitgehend einer Gauss'schen Normalverteilung, mit dem Maximum im Bereich zwischen 30 und 50 Jahren.

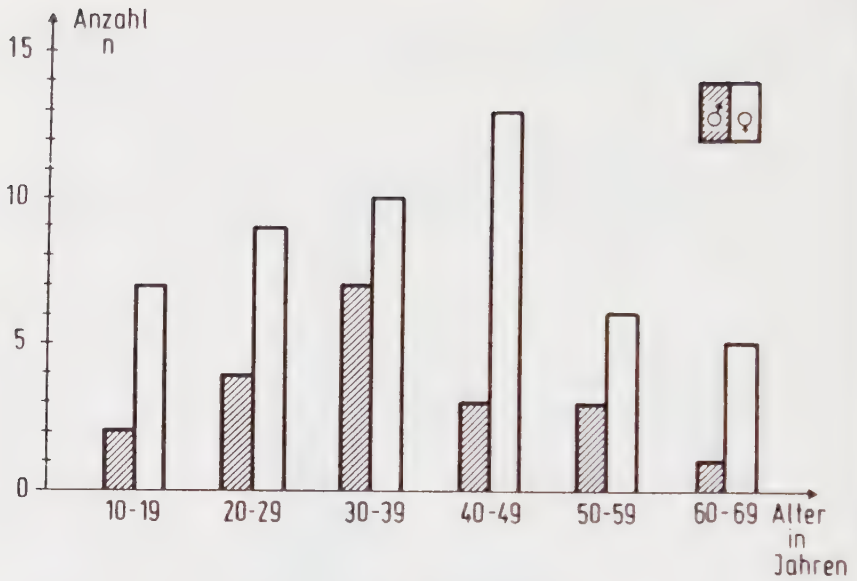


Abb.2: Altersverteilung bei Operation

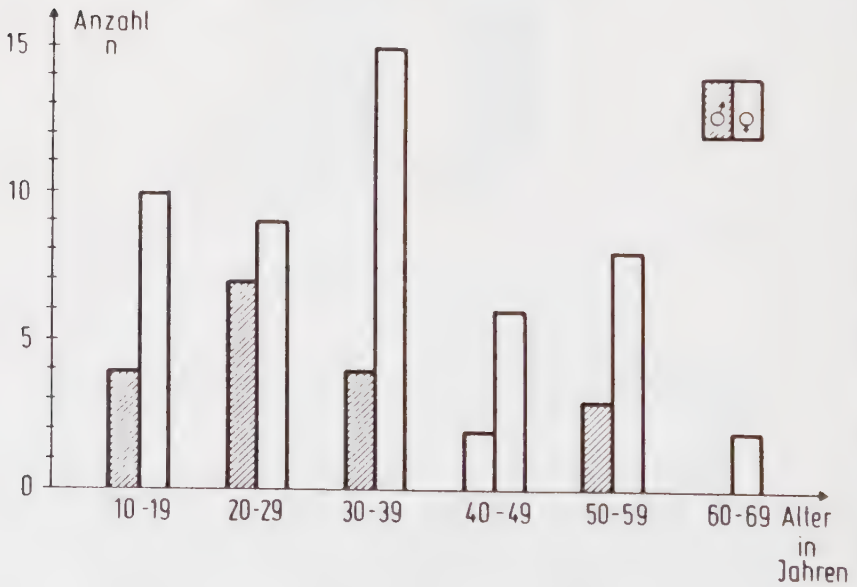


Abb.3: Altersverteilung bei Krankheitsbeginn

Das Geschlechtsverhältnis bei den einzelnen Altersabschnitten entspricht in etwa dem des gesamten Kollektivs(1:2,5). Nur im Bereich zwischen 30 und 39 bzw. 40 und 49 Jahren ist diese Relation verschoben (7:10 bzw. 3:13).

Das Durchschnittsalter bei Operation betrug bei den Männern 35,1 Jahre und bei den Frauen 38,2 Jahre, wobei der jüngste Patient 13 und der älteste 64 Jahre alt war (Tab. 2).

Etwas anders sieht die Verteilung jedoch aus, wenn man als Bezugspunkt nicht das Alter bei Operation, sondern das jeweilige Alter bei Ausbruch der Krankheit wählt (Abb. 3). Hier überwiegen die Altersklassen bis 40 Jahre mit einem Anteil von 70% deutlich die Anzahl der über 40-jährigen Patienten. Entsprechend liegt auch das Durchschnittsalter nur bei 33,9 Jahren (Männer 31,4: Frauen 34,9) mit einer Altersspanne von 11-62 Jahren (Tab. 2).

	Durchschnittsalter(Jahre) jüngster ältester				
	Männer	Frauen	insges.	Patient	Patient
Alter bei Operation	35,1	38,2	37,3	13	64
Alter bei Krankheits beginn	31,4	34,9	33,9	11	62

Tab. 2: Vergleich des Alters bei Operation und Krankheitsbeginn

3.2. Häufigkeit der klinischen Symptome

Die Häufigkeit der klinischen Symptome sind in Tabelle 3 aufgeführt, und zwar sowohl nach Geschlechtern getrennt als auch für das Gesamtkollektiv.

Auffällige Unterschiede bei der Geschlechtsverteilung einzelner Symptome traten nur bei folgenden Stigmata auf: Pathologische Frakturen traten 10 mal häufiger, schlechte Wundheilung 5 mal häufiger und Striae, Muskelschwäche und Hyperpigmentierung etwa doppelt so häufig bei Männern als bei Frauen auf. Bei den ubrigen Symptomen gab es keine größeren Geschlechtsunterschiede.

Die häufigsten Symptome waren Stammfettsucht (87%), Androgenüberschuss bei Frauen (86%), Hypertonie (84%), Vollmondgesicht (79%), Plethora (79%) und Diabetes (73%). Andere, als typisch für das Cushing-Syndrom geltende Symptome wie Büffelnacken, Muskelschwäche oder Striae rubrae traten nur bei 66, 49 bzw. 43% der Patienten auf. Uncharakteristischere Zeichen wie Leistungsminderung und Kopfschmerz wurden in 54 bzw. 16% der Fälle beobachtet.

Auswirkungen auf den Hormonhaushalt kamen als Androgenüberschuss (86%) und Hypogonadismus (63%) vor. Beim Androgenüberschuss konnte man drei verschiedene Ausdrucksformen unterscheiden, und zwar Hirsutismus als häufigste Form bei 74% der Patientinnen, Akne bei 36% und Haarausfall bei 18%. Aus den obigen Zahlen ist ersichtlich, daß häufig mehr als nur ein Zeichen des Androgenüberschusses bei einer Patientin vorhanden war, gelegentlich sogar alle drei.

Symptom	Männer	Frauen	Gesamtkollektiv
Stammfettsucht	90	86	87
Androgenüberschuss	--	86	86
-Hirsutismus		74	
-Akne		36	
-Haarausfall		18	
Hypertonie	90	82	84
Plethora	75	80	79
Vollmondgesicht	80	78	79
Hypogonadismus	70	75	73
Diabetes	65	76	73
Buffelnacken	65	66	66
Leistungsminderung	60	52	54
Muskelschwache	70	40	49
Striae	60	36	43
Osteoporose	45	42	43
Psych. Veränderung	40	36	37
Hämorrhag. Diathese	40	34	36
Hyperpigmentierung	40	24	29
Knochelodeme	25	30	29
Hypokaliämie	30	26	27
Kopfschmerz	15	16	16
Gynacomastie	15	--	15
Nephrolithiasis	15	10	11
Patholog. Frakturen	20	2	7
G-I Ulzera	5	6	6
Galactorrhoe	-	6	6
Wundheilungsstörung	10	2	4
Glaucom	0	6	4
Infektanfalligkeit	5	2	3
Katarakt	5	2	3
Exophtalmus	5	2	3
Gesichtsfeldausfälle	0	0	0
Auslösung durch			
Schwangerschaft	--	14	14

Tab. 3: Häufigkeit der klinischen Symptome in %

Auch bei dem Symptom "Hypogonadismus" muß man differenzieren. Bei Männern äußerte er sich als Minderung von Potenz und/oder Libido, bei Frauen als Oligo-/Amenorrhoe, wobei nur die Frauen unter 50 Jahren berücksichtigt wurden.

Osteoporose kam bei 43% der Patienten in dieser Studie vor, bei 7% manifestierte sie sich als pathologische Fraktur.

Weitere Symptome des Cushing-Syndroms die in dieser Studie häufiger vorkamen waren psychische Veränderungen (37%), die sich immer als depressives Syndrom manifestierten, hamorrhagische Diathese (36%), Hyperpigmentierung (29%), Knöchelödeme (29%) und Hypokaliämie (27%). Andere Symptome, wie Gynäkomastie (15%), Nierensteine (11%), gastrointestinale Ulzera und Galactorrhoe (jeweils 6%), verzögerte Wundheilung, erhöhte Infektanfälligkeit, Glaukom, Katarakt und Exophthalmus (4 bzw. 3%) kamen wesentlich seltener, Gesichtsfeldausfälle überhaupt nicht vor.

3.3. Bedeutung des(r) ersten Symptoms(e)

Zunächst wurde bestimmt, wie häufig die einzelnen Symptome als erstes Zeichen des Cushing-Syndroms auftraten (Tabelle 4).

Die Stammfettsucht, die am häufigsten als erstes Symptom vorkam, war bei 37 Patienten, also in mehr als der Hälfte aller Fälle, das erste Zeichen des Cushing-Syndroms. Auch Hypertonie (bei 28 Patienten), Hirsutismus (bei 16), Leistungsminderung (bei 13), Amenorrhoe

(bei 11) und Vollmondgesicht (bei 8 Patienten) erschienen oft als erstes Anzeichen der Erkrankung. Andere Symptome kamen bedeutend seltener vor.

Symptom	Männer	Frauen	Gesamt
Stammfettsucht	11	26	37
Hypertonie	13	15	28
Hirsutismus	--	16	16
Leistungsminderung	4	9	13
Amenorrhoe	--	11	11
Vollmondgesicht	3	5	8
Muskelschwache	2	4	6
Kopfschmerz	1	5	6
Diabetes	3	2	5
Osteoporose	2	3	5
Plethora	3	1	4
Hamorrhag. Diathese	0	3	3
Nephrolithiasis	1	2	3
Psych. Veränderung	0	2	2
Hypokaliämie	0	2	2
G-I Ulzera	1	1	2
Hyperpigmentierung	1	0	1
Striae	0	1	1
Minderung von	1	-	1
Libido u. Potenz			

Tab. 4: Absolute Häufigkeit n der ersten Symptome

Oft waren mehr als nur ein Symptom zu Beginn der Erkrankung vorhanden. So kam nur bei 28 Patienten (40%) ein Symptom als erstes Zeichen vor, bei 17 (24%) waren es zwei Symptome, bei 13 (19%) waren es drei, bei 7 (10%) vier und bei 5 Patienten (7%) fünf verschiedene Symptome (Tab. 5).

Anzahl der ersten Symptome	Anzahl n der Patienten	Anteil in %
1	28	40
2	17	24
3	13	19
4	7	10
5	5	7

Tab. 5: Häufigkeit des Auftretens mehrerer Symptome
zu Beginn der Erkrankung

Die Abhängigkeit der Latenz vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnosestellung von der Anzahl der ersten Symptome demonstriert Tabelle 6.

Anzahl n der ersten Symptome	Latenz zw. 1.Syptom u. Diagnose in Jahren							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	4	6	4	3	4	3	3
2	4	2	5	3	2	-	1	-
3	2	5	1	4	-	1	-	-
4	3	1	2	-	1	-	-	-
5	4	-	-	-	1	-	-	-

Tab. 6: Anzahl n der Patienten bei Abhängigkeit der Latenz bis zur Diagnosestellung von der Anzahl der ersten Symptome

3.4. Vergleich des Gewichtes prä- und postoperativ

Das durchschnittliche praoperative Übergewicht lag in der Gruppe der Remissionen bei 17,6%, bei den Patienten ohne Remission mit 21,5% geringfügig höher.

Es gab keine größeren Geschlechtsunterschiede (Tab. 7). Auffallend ist die Spanne zwischen dem stärksten und dem geringsten Übergewicht. Der übergewichtigste Patient hatte ein Plus von 75%, das andere Extrem war ein Patient, dessen Gewicht 22% unter seinem Normalgewicht lag.

Postoperativ kam es bei den Patienten mit Remission zu einem Rückgang des Übergewichts, wobei der Durchschnitt

sogar im Bereich des Untergewichts lag (-1,0%). Bei den Patienten ohne Remission stieg das Gewicht postoperativ auf ein durchschnittliches Übergewicht von 30,8% an.

	Remission			keine Remission		
	M	F	insg.	M	F	insg.
Überge- wicht % praop.	16,5	17,9	17,6	22,0	21,2	21,5
Überge- wicht % postop	-7,1	1,0	-1,0	44,2	22,6	30,8

Tab. 7: Übergewicht in Abhängigkeit vom Operationserfolg

3.5. ACTH-Spiegel und Hyperpigmentation

Von den gemessenen ACTH-Spiegeln lagen etwa ein Drittel im Normbereich bis 50 pg/ml, ein Drittel im Bereich bis 100 pg/ml und ein Drittel darüber. Der höchste gemessene Wert lag bei 312 pg/ml.

Bei dem Vergleich der Verteilung der ACTH-Werte zwischen den Patienten mit und ohne Hyperpigmentation ergaben sich keine auffälligen Unterschiede (Abb. 4).

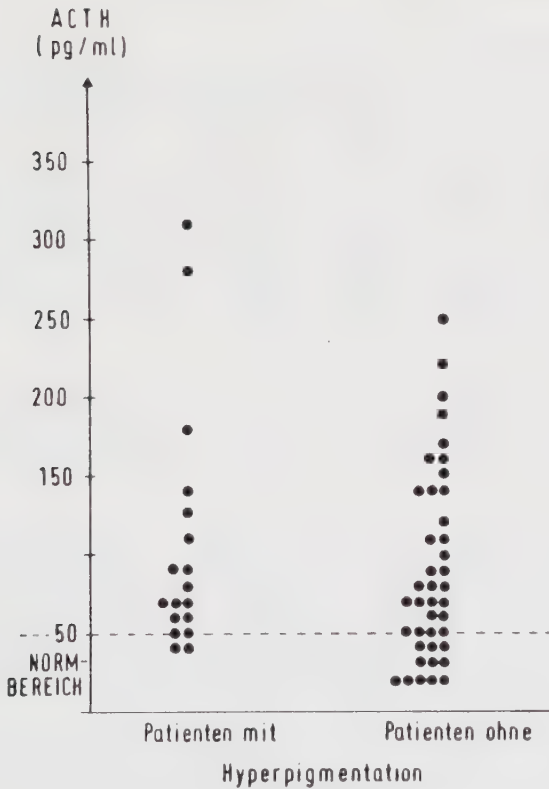


Abb. 4: ACTH-Werte und Hyperpigmentation

3.6. Präoperative Laboratoriumsdiagnostik

Der Funktionstest, der beim Verdacht auf einen Hypercortizismus als erster durchgeführt wurde, die Suppression des Cortisolspiegels durch 2 mg Dexamethason fiel bei allen Patienten pathologisch aus, d.h. der Cortisolspiegel fiel nicht auf Werte $< 2 \mu\text{g}\%$ ab.

Ähnlich sahen die Ergebnisse bei dem Cortisol-Tagesprofil aus. Ein physiologisches Tagesprofil fand sich bei keinem der Patienten. Jedoch mußten die Ergebnisse in zwei Gruppen unterteilt werden. Zum einen diejenigen Patienten, bei denen sich zwar noch eine angedeutete Rhythmik nachweisen ließ, die Cortisolwerte aber durchweg pathologisch erhöht waren (71%), zum anderen diejenigen, bei denen sich überhaupt keine physiologische Periodik mehr fand (29%).

Beim Insulin-Hypoglykämie-Test kam es bei 4 Patienten (11 %) zu einem Anstieg des Cortisols. Eine Stimulation des Wachstumshormonspiegels fand sich in 2 Fällen (5%).

Beim Liddle-Test, der nur bei wenigen Patienten durchgeführt wurde, fanden sich falsch negative Ergebnisse für die 17-Hydroxysteroiden in 45% der Fälle, für die 17-Ketosteroiden bei 35% und für das freie Cortisol bei 30% der untersuchten Patienten (Tab. 8a).

Bei den Labortests, die zur Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms durchgeführt wurden, ergab sich folgendes Bild:

Im 8 mg Dexamethason-Hemmtest ließ sich der Cortisolspiegel bei 6 Patienten (= 10%) nicht genügend suppri-

	Anzahl (N)	Falsch negativ (N / %)
Dexamethason- Hemmtest (Kurzform)	70	-
Cortisol- Tagesprofil	54	-
Insulin- Hypoglykämie Test		
Cortisol	37	4 / 11
GH	37	2 / 5
Liddle-Test (2 mg)		
17-OH-Steroide	20	9 / 45
17-Keto-Steroide	17	6 / 35
Freies Cortisol	10	3 / 30

Tab. 8a: Falsch negative Ergebnisse bei Tests zur
Diagnose des Cushing-Syndroms

	Anzahl (N)	Falsch negativ (N / %)
Dexamethason- Hemmtest (8 mg)	59	6 / 10
Liddle-Test (8 mg)		
17-OH-Steroide	29	3 / 10
17-Keto-Steroide	21	7 / 33
Freies Cortisol	18	- / -
ACTH-Spiegel	59	-
Lysin- Vasopressin- Test	33	1 / 3
CRF-Test	9	1 / 11

Tab 8b: Falsch negative Ergebnisse bei Tests zur
Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms

mieren.

Bei der Bestimmung der Glukokortikoid-Metaboliten im 24-Stunden-Urin nach 8 mg Dexamethason, fand sich, bei geringen Fallzahlen, eine fehlende Suppression für die 17-Hydroxysteroiden in 10% und für die 17-Ketosteroiden in 33% der Fälle. Das freie Cortisol ließ sich bei allen 18 Patienten supprimieren.

Beim ACTH-Spiegel wurden keine falschen Ergebnisse angegeben, da sowohl ein ACTH-Spiegel von 20 pg/ml als auch einer von 312 pg/ml beim zentralen Cushing-Syndrom vorkommen können.

Der Lysin-Vasopressin-Stimulationstest, der bei 33 Patienten durchgeführt wurde, fiel nur in einem Fall negativ aus. Der CRF-Stimulationstest, der den LVP-Test ablöste, wurde bei 9 Patienten angewandt, und fiel ebenfalls bei einem Patienten negativ aus.

3.7. Histologie der Adenome

Der histologische Typ, der am häufigsten vorkam, war das basophile Adenom, das bei 29 Patienten (41%) festgestellt wurde. Es folgten das gemischtzellige Adenom bei 25 Patienten (36%) , das eosinophile in 6 (9%) und das chromophobe in einem Fall (1%). In neun Fällen konnte keine Aussage bezüglich der Histologie gemacht werden, weil entweder zu wenig Material an den Pathologen eingeschickt wurde, oder das Material nicht aus dem Adenom selbst, sondern aus dem angren-

zenden Drusengewebe stammte, und somit als nekrotisches oder regressiv verändertes Hypophysengewebe identifiziert wurde (Tabelle 9).

Histologie	Vorkommen bei			
	insgesamt	Remission	keine Rem.	Rezidiv
Basophil	29 (41%)	16	10	3
Gemischt	25 (36%)	13	7	5
Eosinophil	6 (9%)	6	-	-
Chromophob	1 (1%)	1	-	-
Keine Aussage	9 (13%)	5	4	-

Tab. 9: Verteilung der histologischen Typen bezüglich Operationserfolg

3.8. Radiologische Befunde

Bei 34 Patienten (49%) konnten anhand von Röntgenuntersuchungen Veränderungen festgestellt werden, die auf ein Hypophysenadenom hindeuteten.

Dabei war die Untersuchungsmethode mit der besten Aussagekraft das konventionelle Sella-Tomogramm, das bei 21 Patienten positiv war. In der seitlichen Schädelaufnahme zeigten sich bei 14 Patienten und im Computertomogramm des Schädels bei 10 Patienten Veränderungen.

3.9. Erfolg der Operation in Abhängigkeit vom OP-Jahr

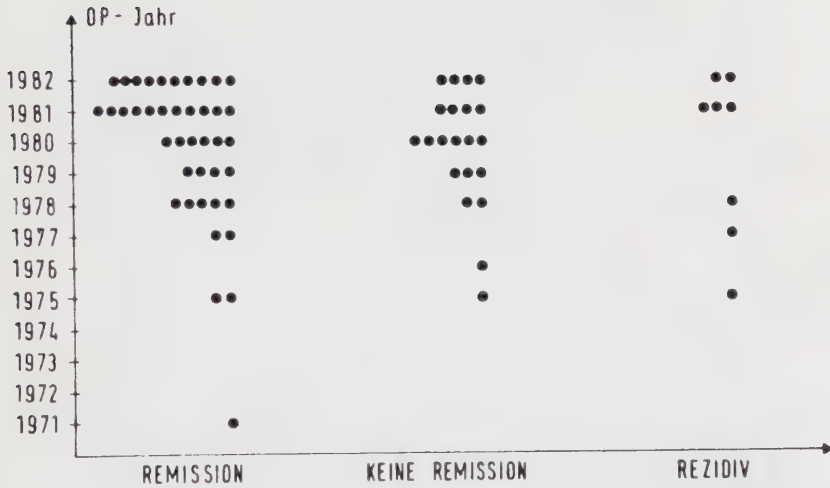


Abb. 5: Abhängigkeit des OP-Erfolges vom OP-Jahr

Der Operationserfolg veränderte sich im Laufe der Jahre nicht, sondern blieb gleich (Abb. 5).

Die Anzahl der erfolglosen Operationen korrelierte nur mit der Gesamtzahl der Operationen im jeweiligen Jahr, hing jedoch nicht davon ab, in welchem Jahr die Operation durchgeführt wurde.

3.10. Reversibilität der Symptome

Symptom	absolute Häufigkeit n des Symptoms bei allen Patienten mit Remission	absolute Häufigkeit n der bleiben- den Symptome	relative Häufigkeit der blei- benden Symptome in %
Osteoporose	19	7	37
Gynakomastie	3	1	33
Diabetes	27	6	22
Striae	15	3	20
Hyperpigment.	10	2	20
Muskelschwache	19	3	16
Hypertonie	32	4	13
Psych.Verand.	17	2	12
Leistungs mind.	22	2	9
Hirsutismus	23	2	9
Buffelnacken	21	2	8
Vollmondgesicht	31	2	6
Plethora	31	2	6
Amenorrhoe	17	1	6

Tab. 10: Bleibende Symptome bei Remission

Die Symptome, die die schlechteste Rückbildungstendenz trotz Remission zeigten, waren die Osteoporose, die in 37% der Fälle bestehen blieb, und die Gynakomastie mit 33%. In 20% bzw. 22% der Fälle waren nach sonst erfolgreicher Operation noch Striae, Hyperpigmentierungen und Diabetes vorhanden. Psychische Veränderungen, arterielle Hypertonie und Muskelschwäche bildeten sich in 12-16% nicht zurück. Nur vereinzelt blieben Amenorrhoe, Vollmondgesicht, Plethora, Buffelnacken, Leistungsminderung und Hirsutismus bestehen (Tab. 10).

3.11. Operationserfolg

Eine vollständige Remission ließ sich in 70 % der Fälle erzielen, in 11 % stellte sich jedoch nach einer gewissen Zeit ein Rezidiv des Cushing-Syndroms ein, sodaß die Anzahl der Remissionen tatsächlich nur 59 % betrug. Bei 30 % der Patienten ließ sich durch die Operation keine Remission erzielen.

Das Geschlechtsverhältnis bei den Remissionen war ausgeglichen, in der Gruppe der ausbleibenden Remissionen war die Anzahl der Männer relativ höher als die der Frauen, und bei den Rezidiven war der Anteil der Frauen mit 7 Fällen signifikant höher als der der Männer, bei denen nur in einem Fall ein Rezidiv auftrat (Abb. 6).

REMISSION

KEINE REMISSION

M	F
12	37
49 (70%)	

M	F
8	13
21 (30%)	

BLEIBENDE REMISSION

REZIDIV

M	F	M	F
11	30	1	7
41 (59%)		8 (11%)	

Abb. 6: Operationserfolg

3.12. Letalität

Von den insgesamt 70 Patienten verstarb einer an den direkten Folgen des Eingriffs.

Es handelte sich hier um einen Patienten, bei dem sich keine Remission eingestellt hatte. Nach 1,5 Jahren wurde dieser Patient ein zweites Mal transsphe-noidal operiert. Im postoperativen Verlauf stellte sich eine Meningitis ein, an der der Patient kurz darauf verstarb.

Die Letalität der transsphe-noidalen Mikroadenomentfer-nung betrug also in unserem Kollektiv 1,4%.

3.13 Postoperatives Auftreten einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz

Bei 32 Patienten (46%) trat im Anschluß an die selektive Mikroadenomentfernung eine vorübergehende, substitutionsbedürftige sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz auf.

Hierbei fiel auf, daß sich bei diesen 32 Patienten im weiteren Verlauf durchweg eine Remission einstellte. Bei neun weiteren Patienten mit Remission blieb eine NNR-Insuffizienz aus, ebenso natürlich bei allen Patienten mit fehlender Remission, aber auch bei allen Patienten mit Rezidiv (Abb. 7).

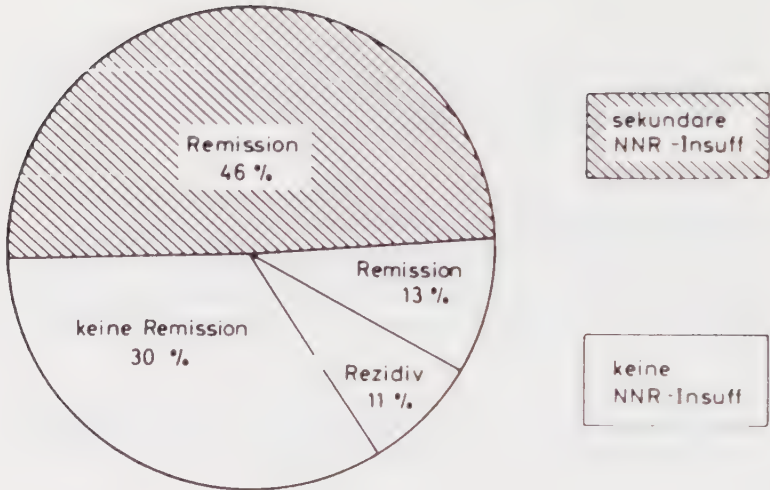


Abb. 7: Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienz und dem Operationserfolg

3.14. Rezidive

Die Dauer zwischen der Operation und dem Auftreten des Rezidivs betrug im Durchschnitt 2,9 Jahre mit einer Spanne von 0,5 bis 8 Jahre (Tab. 11).

K. E. ♀	0,5
B. D. ♂	0,5
G. M. ♀	1,5
M. K. ♀	2,0
M. M. ♀	2,0
M. E. ♀	3,0
H. M.-T. ♀	5,0
M. C. ♀	8,0

Tab. 11: Dauer zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs in Jahren

Das Rezidiv kündigte sich mit dem Wiederauftreten der Stigmata des Cushing-Syndroms an. Eine Gesetzmäßigkeit bezüglich der Art der Symptome ließ sich dabei nicht finden. Es fiel jedoch auf, daß bei den verschiedenen Patienten nur solche Symptome beim Rezidiv auftraten, die auch schon bei der ursprünglichen Erkrankung vorhanden gewesen waren. Die hierbei wieder auftretende Symptome umfaßten die gesamte Liste der möglichen Symptomatik.

Fünf der 8 Patienten mit einem Rezidiv wurden noch einmal transssphenoidal operiert, und bei allen fand sich wieder

ein Adenom der Hypophyse das entfernt werden konnte. Dennoch stellte sich nur bei einem Patienten, unter zusätzlicher adrenolytischer Therapie eine Remission des Krankheitsbildes ein. Die übrigen 7 Patienten mußten sich einer Adrenalektomie unterziehen.

4. DISKUSSION

4.1. Klinische Befunde

Die Geschlechtsverteilung in dieser Studie, mit einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (2,5:1), deckt sich weitgehend mit den Angaben in der Literatur [3, 14,55].

Eine endgültige Erklärung für diesen Tatbestand kann nicht gegeben werden, auffällig ist jedoch, daß das Cushing-Syndrom bei 14% der Frauen im Anschluß an eine Schwangerschaft auftrat. Da die Frau auch im übrigen Leben weitaus stärkeren hormonellen Schwankungen unterliegt als der Mann (Menarche,Zyklus,Menopause), wäre hier ein möglicher Ansatzpunkt für eine Erklärung gegeben.

Auch die Altersverteilung stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein, wobei die 3. und 4. Lebensdekade bevorzugt befallen werden[14]. Das Auftreten des Cushing-Syndroms bei einem 11-jährigen und bei einem 62-jährigen Patienten zeigt jedoch, daß das Cushing-Syndrom prinzipiell in jedem Alter vorkommen kann.

Die unterschiedliche Altersverteilung bei verschiedenen Bezugspunkten (Alter bei Krankheitsbeginn, Alter bei Diagnosestellung), wirkte sich nicht nur auf das Durchschnittsalter (33,9 bzw. 37,3 Jahre), sondern auch auf die Altersverteilung aus. Lag das Maximum der Altersverteilung bei Diagnosestellung übereinstimmend mit anderen Literaturangaben (die sich in der Regel auch auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung bezogen) in der 3. und 4. Dekade (47% aller Fälle), so ver-

schob sich dieser Schwerpunkt in das 2. und 3. Lebensjahrzehnt (50% aller Fälle) wenn man als Bezugspunkt das Alter bei Krankheitsausbruch, also den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Zeichen des Cushing-Syndroms wählte.

Die häufigsten klinischen Symptome in dieser Studie waren Stammfettsucht (87%), Vollmondgesicht (79%) und Plethora (79%). Seltener kamen Buffelnacken (66%) und Striae (43%) vor, sodaß das komplette Bild des Cushing-Syndroms mit allen diesen Zeichen nur in weniger als der Hälfte der Fälle gefunden wurde. Häufig traten auch ein Hypertonus (84%) und ein Diabetes mellitus (73%) auf. Man muß jedoch bedenken, daß diese Symptome auch in der Gesamtbevölkerung, vor allem bei älteren Menschen, häufig vorkommen. So treten zum Beispiel gerade die Symptome Adipositas, Gesichtsröte, Hypertonie und Diabetes häufig gemeinsam auf [42,53], und rechtfertigen keineswegs die Diagnose Cushing-Syndrom. Die Diagnose wird lediglich auf Grund dieser Symptome in Betracht gezogen und kann letztlich nur durch spezielle endokrinologische Funktionsdiagnostik gesichert werden.

Ahnliches wie für Diabetes und Hypertonie gilt auch für die Osteoporose bzw. pathologische Frakturen. Da die Osteoporose häufig, vor allem bei älteren Frauen als Folge des Wegfalls der Östrogene auch ohne Cushing-Syndrom vorkommt, ist sie bei diesen Patientinnen nicht so aussagekräftig. Tritt allerdings bei jüngeren Patienten eine Osteoporose auf, so ist sie sehr viel wahrscheinlicher auf den katabolen Effekt der Glucocorticosteroiden zurückzuführen.

Bei den psychischen Veränderungen, die bei über einem Drittel der Patienten auftraten, handelte es sich durchweg um depressive Syndrome. Manische Syndrome, die

in der Literatur auch beschrieben wurden, wurden bei diesen Patienten nicht beobachtet [25].

Das Symptom "Kopfschmerz", das immerhin bei 16% aller Patienten auftrat, läßt sich nicht durch lokale Verdrängungserscheinungen des Tumors erklären, da die Adenome nur wenige Millimeter groß waren. Bei allen diesen Patienten lag jedoch eine Hypertonie, teilweise mit systolischen Blutdruckwerten bis 260 mm Hg vor, die am ehesten die Ursache für die Kopfschmerzen gewesen sein durfte.

Die drei Symptome gastrointestinale Ulzera, erhöhte Infektanfälligkeit und schlechte Wundheilung sind als mögliche Risiken einer Therapie mit Glukokortikoiden bekannt. In dieser Studie kamen sie jedoch nur bei 3-6% aller Patienten vor. Hier ist ein zufälliges Zusammentreffen dieser Symptome mit einem Cushing-Syndrom möglich.

Wenn man die Häufigkeit der Symptome in dieser Studie mit den Ergebnissen anderer Untersucher vergleicht, so stimmen diese weitgehend miteinander überein. Größere Abweichungen finden sich nur bei den pathologischen Frakturen, schlechter Wundheilung und Exophthalmus, die von anderen Untersuchern mit 38% bzw. 35% bzw. 14% bedeutend häufiger angegeben wurden [55].

Die Ursache für die Latenz zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung liegt in der Art und Anzahl der Symptome die zu Beginn der Erkrankung auftraten.

Die längste Dauer zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung betrug 8 Jahre. Dies war bei drei Patienten der Fall, wobei bei diesen Patienten nur

ein Symptom zu Beginn der Erkrankung vorhanden war. Insgesamt waren es 28 Patienten bei denen anfanglich nur ein Symptom auftrat. Nur bei einem dieser Patienten konnte innerhalb eines Jahres die Diagnose gestellt werden, wohingegen bei vier von fünf Patienten mit fünf Symptomen die Diagnose kurz nach Ausbruch der Krankheit gestellt wurde. Dies dokumentiert den logischen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Symptome die zu Beginn der Erkrankung auftraten und der jeweiligen Zeit, die bis zur Diagnosestellung verstrich.

Es kam jedoch selten vor, daß bereits früh im Krankheitsverlauf mehrere Symptome vorhanden waren. Nur bei 36% aller Patienten kündigte sich die Erkrankung mit drei oder mehr Symptomen an, wohingegen bei den übrigen 64% nur ein oder zwei Symptome auffielen. Dies erklärt warum es bei dem Gros der Patienten zu solch einer Latenz kam.

Die Symptome traten ihrer Häufigkeit im Gesamtkollektiv folgend, entsprechend häufig auch als erste Symptome auf. Es ließ sich demnach keine Gesetzmäßigkeit für die Art des ersten Symptoms feststellen; prinzipiell kann jedes Symptom des Cushing-Syndroms zu Beginn der Erkrankung auftreten.

Ein objektivierbarer aber unsicherer Parameter bei der Beurteilung des klinischen Bildes des Cushing-Syndroms ist die Bestimmung des Körpergewichts. Es kommt bei den Patienten zwar zu einer Vermehrung des Fettgewebes, vor allem im Bereich des Rumpfes, gleichzeitig tritt aber unter der katabolen Wirkung des Cortisols eine Verschmächting der Extremitäten auf. Die Kombination dieser beiden Zustände führt zum typischen Bild der Stammfettsucht.

Es muß aber nicht jeder Patient mit Stammfettsucht automatisch auch übergewichtig sein. Je nach Ausprägung des Verhältnisses Fettgewebsvermehrung zu Abnahme der Muskelmasse kann es entweder zu Übergewicht, Normalgewicht oder sogar Untergewicht kommen.

Daß das durchschnittliche Gewicht bei den Patienten ohne Remission postoperativ anstieg, liegt am ehesten am weiteren Fortschreiten der Erkrankung.

4.2. Radiologische Untersuchungen

Daß nur bei knapp der Hälfte der Patienten überhaupt radiologische Veränderungen gefunden wurden, ist, wegen der geringen Größe der Hypophysenadenome nicht verwunderlich. Dabei handelte es sich durchweg um Veränderungen Grad I und II nach der Einteilung von Hardy, wobei Grad I bedeutet, daß sich die Sella auf Übersichtsaufnahmen normal darstellt, im Tomogramm aber eine Assymetrie des Sellabodens auffällt. Auf Grund der assymetrischen Veränderung handelt es sich in diesem Fall um ein Mikroadenom, das nur einen kleinen Teil der Hypophyse ausfüllt und daher nur geringe Veränderungen hervorruft. Diese Adenome sind in der Regel kleiner als 10 mm. Bei einer Veränderung Grad II ist die gesamte Sella vergrößert, das Adenom entsprechend größer. Grad III und Grad IV beschreiben Veränderungen die auf ein invasives Wachstum hindeuten, z.B. Auflösung des Sellabodens [19].

Auf Grund der geringen Ausbeute bei der radiologischen Untersuchung, sollten fehlende radiologische Veränderungen das weitere therapeutische Vorgehen nicht beeinflussen;

der Nachweis eines zentralen Cushing-Syndroms durch das klinische Bild und Labortests rechtfertigt ein operatives Vorgehen an der Hypophyse. Die Aussagekraft der Röntgendiagnostik beim Cushing-Syndrom wird auch dadurch eingeschränkt, daß geringe radiologische Veränderungen der Sella (entsprechend Grad I) auch bei Gesunden vorkommen können [19].

Inwieweit neuere bildgebende Verfahren (z.B. Kernspintomographie) zur radiologischen Diagnostik des Cushing-Syndroms beitragen werden, bleibt noch abzuwarten.

4.3. Histologie

Seit Cushing im Jahre 1932 das Krankheitsbild beschrieben hatte, und ein basophiles Adenom als Ursache annahm, hatte es um die histologische Klassifizierung immer verschiedene Meinungen und Ergebnisse gegeben. So hatte z.B. Plotz 1952 bei 71% der Patienten mit Cushing-Syndrom ein basophiles, und bei 15% ein chromophobes gefunden, wohingegen Montgomery 1964 bei nur 11% ein basophiles und bei 62% ein chromophobes Adenom fand [30]. Diese Unterschiede sind auf verschiedene Fixations- und Färbemethoden zurückzuführen. Auch der Einsatz der Elektronenmikroskopie führte zu neuen Erkenntnissen, da z.B. auch chromophobe Zellen elektronenmikroskopisch Granula besitzen [2].

Wenn man sich die Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen in dieser Studie ansieht, so fällt auf, daß immerhin (wenn man die gemischtzelligen

Adenome hinzuzählt) 77% aller Patienten basophile Anteile in den Adenomen hatten. Chromophobe und eosinophile Adenome waren seltener. Die Verteilung der histologischen Typen in Hinblick auf die Prognose war in etwa gleichmäßig, sodaß man nicht von der Histologie des entfernten Adenoms auf den postoperativen Verlauf schließen kann. Alle Patienten mit eosinophilen und chromophoben Adenomen hatten zwar eine Remission, aber auf Grund der geringen Fallzahlen (6 und 1) läßt sich daraus keine Schlußfolgerung ziehen.

4.4. Laboratoriumsdiagnostik

Die präoperativ durchgeführten Labortests sind aus zwei Gründen von grundlegender Bedeutung. Erstens kann nur durch sie die Diagnose Cushing-Syndrom gesichert werden; das klinische Bild liefert nur den Verdacht auf die Erkrankung. Zweitens sind sie zur Differentialdiagnose der verschiedenen Ätiologien des Cushing-Syndroms nötig.

Der 2mg-Dexamethason-Hemmtest, der zur Sicherung der Diagnose eingesetzt wurde, fiel bei allen Patienten pathologisch aus, d.h. die Sensitivität dieses Tests betrug 100%. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil dieser Test ambulant durchgeführt werden kann. Er gilt daher mit Recht als Screening-Test für das Cushing-Syndrom. Falsch positive Ergebnisse bei diesem Test gibt es unter anderem bei einigen psychiatrischen Erkrankungen [7].

Ebenfalls eine Sensitivität von 100% hatte in unserem

Patientengut das Cortisol-Tagesprofil. Auch hier sind in der Literatur falsch positive Tests bekannt, und zwar bei Hirntumoren, Herzinsuffizienz, Psychosen, und renovaskulärer Hypertonie [29].

Eine gute Sensitivität hatte auch der Insulin-Hypoglykämie-Test, da nur in 5% (beim Wachstumshormon) bzw. 11% (beim Cortisol) falsch negative Werte gefunden wurden. Es fiel jedoch immer nur einer der beiden Parameter (Wachstumshormon oder Cortisol) falsch negativ aus; bei keinem Patienten waren beide negativ. Das heißt, daß bei Berücksichtigung sowohl des Verhaltens des Wachstumshormons als auch des Cortisols der Insulin-Hypoglykämie Test bei unseren Patienten ebenfalls eine hohe Sensitivität aufweist.

Keine so guten Ergebnisse wies der Standard-Liddle-Test auf. So lagen die Häufigkeiten der falsch negativen Ergebnisse bei 30% (für das freie Cortisol) bzw. 35% (für die 17-Ketosteroide) bzw. 45% (für die 17-Hydroxysteroide). Trotz der guten Zuverlässigkeit, die für den Liddle-Test in der Literatur angegeben werden[32], erreichte er doch bei uns nicht die hohe Sensitivität der anderen, leichter durchführbaren Tests.

Im Gegensatz zum 2 mg Dexamethason-Hemmtest, der eine Sensitivität von 100% hatte, wies der 8 mg Dexamethason Hemmtest, der zur Differentialdiagnose benützt wird, bei 6 Patienten (=10%) nicht die erwartete Suppression auf. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem falsch negativem Ausfall des 8 mg Dexamethason-Hemmtests und dem Erfolg der Operation feststellen. Von den sechs Patienten mit falsch negativem Ergebnis hatten zwei Patienten eine Remission, bei drei blieb eine Remission aus und ein Patient entwickelte im weiteren Verlauf ein Rezidiv.

Auch die Urindiagnostik nach 8 mg Dexamethason war mit einer hohen Fehlerquote belastet. Der Lysin-Vasopressin-Test hatte zur Differentialdiagnose der verschiedenen Ätiologien des Cushing-Syndroms mit einer Fehlerquote von 3% die beste Sensitivität. Beim CRF-Test war die Fallzahl noch zu gering um eine endgültige Aussage zu treffen.

Da das Ergebnis dieser Untersuchungen von entscheidender Bedeutung für das weitere Therapievorgehen sind, sollte man beim Verdacht auf ein zentrales Cushing-Syndrom, auch bei fehlender partieller Suppression im 8 mg Dexamethason-Hemmtest, die übrigen Untersuchungsmethoden, insbesondere den CRF-Test, anwenden.

Bei den meisten Patienten lagen die ACTH-Spiegel im Normbereich oder waren nur mäßig erhöht. Dies steht im Einklang mit der bekannten Tatsache, daß die ACTH-Spiegel beim Cushing-Syndrom auf Grund ektooper ACTH-Sekretion exzessiv hoch, beim Nebennierenrindencarcinom nicht messbar, und beim hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndrom mäßig erhöht sind [29,42,43].

Auffallend ist jedoch die Tatsache, daß die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Hyperpigmentation anscheinend nicht mit der Höhe des ACTH-Spiegels korreliert, da die Verteilung der ACTH-Werte bei den Patienten mit und ohne Hyperpigmentation keine signifikanten Unterschiede zeigte. Eine mögliche Erklärung wäre, daß bei der Manifestation einer Hyperpigmentation, ähnlich wie z.B. beim Auftreten einer Hypertonie eine individuelle Disposition eine Rolle spielt.

4.5. Therapieerfolg

Bei 30% der operierten Patienten blieb ein Erfolg aus, bei 70% stellte sich eine Remission ein, wobei bei 11% ein Rezidiv auftrat. Die Remissionsquote lag also bei Langzeitbeobachtung zwischen 3 und 13 Jahren bei 59%.

Wenn man sich nun die Frage stellt, ob diese Operation, bei der doch nur geringen Erfolgsquote von 59% eine Berechtigung hat, so muß man sich die alternativen Therapieverfahren vor Augen führen [37].

Zur medikamentösen Therapie des Hypercortizismus wurden eine Vielzahl von Präparaten eingesetzt, die entweder über eine Beeinflussung der Transmitter im ZNS (Cyproheptadin, Reserpin, L-Dopa) oder über eine Hemmung der Synthese von Hormonen der Nebennierenrinde wirkten (Aminogluthethimid, op'DDD) [52].

Von den genannten Pharmaka konnten L-Dopa und Reserpin nicht überzeugen [27,38]. Die Nachteile von Cyproheptadin, Aminogluthethimid und op'DDD sind, daß sie 1. nur symptomatisch wirken, und 2. mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen behaftet sind [1,13,28,47,56].

Bei der Strahlentherapie des Cushing-Syndroms muß man drei Verfahren unterscheiden, die sich sowohl in ihren Erfolgsraten als auch in den möglichen Komplikationen grundlegend unterscheiden. Diese Verfahren sind 1. die konventionelle Megavoltbestrahlung 2. die Implantation von radioaktivem Yttrium bzw. Gold und 3. die Bestrahlung mit schweren Teilchen (Protonen) [26,31,39].

Die konventionelle Megavolttherapie war zwar mit den geringsten Komplikationen behaftet, eine Remission des

Krankheitsbildes trat jedoch nur in 20% der Fälle auf [46]. Bei der Implantation von Yttrium konnte bei 67% der Patienten eine Remission erzielt werden. Es waren aber auch 23% der Behandelten im Anschluß an die Bestrahlung substituitionsbedürftig, 15% starben an den Folgen einer Meningitis, die durch den Eingriff verursacht wurde [15].

Die besten Ergebnisse wurden mit der Protonenbestrahlung erreicht. Hier wurden Remissionen in bis zu 85% der Fälle angegeben [47]. Aber auch die Komplikationen waren schwerwiegend: Gesichtsfeldausfälle, Erblindung, Hirnnervenlähmungen und Krämpfe [5].

Trotz der teilweise guten Ergebnisse ergibt sich bei der Strahlentherapie, abgesehen von den vielfältigen Komplikationsmöglichkeiten, noch das Problem, daß sich trotz Remission des Krankheitsbildes keine Normalisierung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse einstellte [46].

Bei der transssphenoidalen Operation der Hypophyse weichen die Ergebnisse von verschiedenen Untersuchern sehr stark voneinander ab. In einer Umfrage die Burch 1983 an mehreren Kliniken durchführte [6], lagen die Ergebnisse zwischen 10 und 100% Remissionsquote. Burch gab seine eigenen Ergebnisse mit 55% Remissionen und 15% Rezidiven an, und liegt damit auch nahe an unseren Ergebnissen.

Diese immensen Unterschiede beim Operationserfolg können nicht allein auf einer unterschiedlichen Operationstechnik beruhen. Es spielen vor allem die Patientenauswahl, die Beurteilungskriterien für eine Heilung und der postoperative Beobachtungszeitraum eine Rolle. So benutzen manche Autoren den Begriff "partielle Remission"

und ordnen somit Patienten der Gruppe der Remissionen zu, die bei anderen Untersuchern als fehlende Remissionen gewertet würden.

Die Komplikationen die, gewöhnlich selten auftraten sind Blutungen, Infektionen und ein transienter Diabetes insipidus[3]. Die Letalität der transsphenoidalen Operation betrug bei verschiedenen Untersuchern 0,4% [60] bzw. 1,1% [51]. Diese Werte decken sich von der Größenordnung her weitgehend mit unseren Ergebnissen (1,4%). Hierbei handelte es sich um einen Zweiteingriff bei einem Patienten, bei dem sich keine Remission eingestellt hatte. Solche Zweitoperationen werden heute jedoch wegen des bekannten höheren Risikos nur noch selten durchgeführt.

Die Vorteile der transsphenoidalen Mikroadenomentfernung sind 1. daß es sich um einen wenig belastenden Eingriff handelt und 2. die Patienten, abgesehen von einer kurzen postoperativen Zeitspanne, nicht substituitionsbedürftig sind. Die Normalisierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreises, die sich in einer Suppression durch Dexamethason zeigt, ist selbstverständlich auch ein gewichtiger Vorteil dieses Verfahrens vor den oben genannten.

Die totale Adrenalektomie, die früher als die Therapie der Wahl beim Cushing-Syndrom galt, hat gegenüber der transsphenoidalen Operation einige schwerwiegende Nachteile[41,58]. Die Adrenalektomie ist ein wesentlich eingreifenderes Verfahren, und daher auch mit einer deutlich höheren Letalität behaftet (ca. 10%) [14,36,46].

Die Entwicklung von Nelson-Tumoren bei 7-15% der Patienten nach Adrenalektomie[40,45], die dann entweder operativ entfernt oder bestrahlt werden müssen, stellt einen wei-

Verfahren	Erfolgs- quote	Nebenwirkung bzw. Komplika- tionen	Vorteile	Nachteile
MEDIKAMENTE				
-Cyprohep- tadin	ca.50% >100 Pat. [28,34]	-Appetitstei- gerung -Gewichtszu- nahme	-kein OP-Ri- siko	-nur symptomat. -lebenslange Gabe nötig
-Aminoglu- tethimid	45% 9 Pat. [17]	-Ataxie -Anorexie -Fieber -Erbrechen -Erytheme	-kein OP-Ri- siko	-nur symptomat. -lebenslange Gabe nötig -Aldosteron- mangel
-op'DDD	63% 62 Pat. [42]	-Nausea	-kein OP-Ri- siko	-Wirkungsein- tritt spät -Gefahr der NNR-Insuf- fizienz
STRAHLEN THERAPIE	20%-67%-85% [5,15,46]	-Gesichtsfeld- ausfälle -Erblindung -Hirnnervenlähmung -Krämpfe -Hypopituitarismus -Letalität 15%	-ev. nicht invasiv	-keine Norma- lisierung der Hypothalamus- Hypophysen- NNR-Achse
TRANS SPHENOIDALE OPERATION	10%-100% [3,4,6, 11,60]	-Blutungen -Meningitis -D. insipidus -Letalität 0,4%-1,4%	-wenig ein- greifend -kausale Therapie -Hypophysen funktion erhalten	-postoperative Substitution nötig
TOTALE ADRENAL EKTOMIE	ca. 100%	-Letalität 10%	-guter Er- folg	-großer Eingriff -lebenslange Substitution -Nelson-Tumor

Tab. 12: Vergleich der Therapieverfahren beim Cushing-Syndrom

teren Nachteil dar. Auch die lebenslange Substitution mit der potentiellen Gefahr einer Addison-Krise bei Infekten, Unfällen und Operationen ist ein ernstes Problem. Was für dieses Verfahren auch heute noch spricht, ist daß dadurch, abgesehen von den sehr seltenen Fällen von aberrierendem Nebennierenrindengewebe, eine 100% Heilung des Hypercortizismus erreicht werden kann. Sie wird daher heute als Ultima ratio nach erfolgloser trans-sphenoidaler Operation angewandt.

Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten sind überblicksmäßig in Tabelle 12 dargestellt.

Wie aus früheren Untersuchungen bereits bekannt, sind die Symptome des Cushing-Syndroms nach erfolgreicher Therapie prinzipiell reversibel. Die Symptome verschwinden teilweise bereits kurze Zeit nach Therapie, teilweise (z.B. die psychischen Symptome) erst nach Jahren [25,29].

Eine sehr gute Prognose hinsichtlich der Reversibilität bestand bei folgenden Symptomen: Stammfettsucht, Hypogonadismus bei Männern, G-I-Ulzera, erhöhte Infektanfälligkeit, schlechte Wundheilung, Knochelodeme, hämorrhagische Diathese und Galactorrhoe. Die schlechteste Rückbildungstendenz hatte die Osteoporose.

Somit sind also die Chancen für eine Restitutio ad integrum bei den Patienten hoher, die vor allem unter dem kosmetischem Aspekt des Cushing-Syndroms leiden; diejenigen Patienten die z.B. unter Knochenschmerzen als Ausdruck einer Osteoporose leiden, haben wesentlich schlechtere Aussichten auf eine vollständige Heilung[24].

Bei einem Teil der Patienten (46%) stellte sich unmittelbar nach der Operation eine sekundäre Nebennieren-

rindeninsuffizienz ein. Bei allen diesen Patienten kam es im weiteren Verlauf zu einer bleibenden Remission.

Dies läßt sich folgendermaßen erklären: Nach der erfolgreichen Entfernung des ACTH-produzierenden Mikroadenoms der Hypophyse, stellte sich wegen der teils jahrelangen Suppression der ACTH-Sekretion der Resthypophyse eine sekundäre NNR-Insuffizienz ein. Erst nach einer gewissen Zeit hatte sich der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Regelkreis wieder normalisiert, und nahm seine physiologische Funktion wieder auf.

Bei den Patienten, bei denen sich keine Remission einstellte, muß man annehmen, daß es nicht gelang das gesamte Adenomgewebe aus der Hypophyse zu entfernen. Wegen der ACTH-Sekretion des weiterhin aktiven Adenoms stellte sich zwar keine NNR-Insuffizienz ein, es blieb jedoch auch das Krankheitsbild unverändert bestehen.

Für die Fälle, in denen ein Rezidiv auftrat, kann man postulieren, daß es sich primär nicht um ein autonomes Hypophysenadenom, sondern um eine hypothalamische Regulationsstörung handelte, die erst sekundär zur Ausbildung eines Hypophysenadenoms führte. Nach Entfernung dieses Adenoms stellte sich nun zunächst eine Remission des Krankheitsbildes ein; wegen der unveränderten Stimulation der Hypophyse durch das hypothalamische CRF kam es nicht zu einer NNR-Insuffizienz. Nach einer bestimmten Zeit hatte sich jedoch durch die CRF-Stimulation wieder ein Adenom der Hypophyse gebildet, das nun zu einem erneuten Auftreten der Cushing-Symptomatik führte.

Inwieweit bei den verbleibenden Patienten mit Remission aber ohne sekundärer Nebenniereninsuffizienz im weiteren Verlauf ebenfalls ein Rezidiv auftreten wird, muß offen bleiben. Der Beobachtungszeitraum bei diesen 9 Patienten

nach Hypophysenoperation liegt aber immerhin schon zwischen 3 und 9 Jahren, so daß also der wesentliche Zeitraum von 3 Jahren, in denen wir den Hauptteil unserer Rezidive beobachteten, bereits verstrichen ist.

Das postoperative Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienz kann also als günstiges prognostisches Kriterium für eine bleibende Remission angesehen werden. Tritt keine sekundäre NNR-Insuffizienz auf, so kann man keine Vorhersage über den Erfolg der Operation treffen, sondern muß den weiteren Verlauf abwarten. Hierbei liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs bzw. für eine Remission in etwa bei 1:1 (8:9).

Da man mit den heutigen Untersuchungsmethoden ein primäres Hypophysenadenom nicht von einer hypothalamischen Regulationsstörung unterscheiden kann, wird man auf jeden Fall das Adenom transsphenoidal entfernen, und den weiteren Verlauf abwarten, da bei einer Remission keine lebenslange Substitutionstherapie nötig ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen 1971 und 1982 wurde bei 70 Patienten mit einem laborchemisch nachgewiesenem zentralem Cushing-Syndrom auf transssphenoidalem Weg eine Mikroadenomentfernung durchgeführt. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 2,5:1, das Durchschnittsalter war 37,3 Jahre, mit einer Spanne von 13 bis 64 Jahren.

Das Vollbild des Cushing-Syndroms mit Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Plethora, Büffelnacken und Striae kam nur bei etwa 40% der Patienten vor. Dies, und die Tatsache daß bei Krankheitsausbruch bei 64% der Patienten nur ein bzw. zwei der möglichen Symptome vorhanden waren, erklärt die Tatsache, daß es maximal acht Jahre dauerte bis die richtige Diagnose gestellt wurde (im Mittel 3,4 Jahre).

Die Diagnose wurde durch die folgenden Laboruntersuchungen gesichert: 2mg-Dexamethason-Hemmtest, Cortisol-Tagesprofil, Insulin-Hypoglykämie-Test, Corticoid-Metaboliten im 24-Stunden-Urin nach 4 x 0,5 mg Dexamethason. Zur Differentialdiagnose der verschiedenen Atiologien des Cushing-Syndroms wurden der 8mg Dexamethason-Hemmtest, die Corticoid-Metaboliten nach 4 x 2 mg Dexamethason, der ACTH-Spiegel und der Lysin-Vasopressin- bzw. der CRF-Test angewandt. Anhand dieser Tests konnte in jedem Fall ein zentrales Cushing-Syndrom eindeutig diagnostiziert werden.

Da auf Grund der geringen Größe der Adenome nur in weniger als der Hälfte der Fälle radiologische Veränderungen nachweisbar waren, spielt die Röntgendiagnostik bei dieser Erkrankung nur eine untergeordnete Rolle.

Postoperativ trat bei 32 Patienten (46%) eine vorübergehende Nebennierenrindeninsuffizienz auf. Alle diese Patienten zeigten im weiteren postoperativen Verlauf eine komplette Remission des Krankheitsbildes.

Bei weiteren 17 Patienten kam es auch, jedoch ohne einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz, zu einer vollständigen Remission. Acht dieser Patienten entwickelten im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Dies geschah zwischen 1/2 und acht Jahren nach erfolgreicher Operation. Bei diesen Patienten liegt der Gedanke nahe, daß es sich um eine hypothalamische Regulationsstörung handeln könnte. Auch die Entfernung des zweiten Adenoms bei fünf dieser acht Patienten führte nur in einem Fall (unter zusätzlicher adrenolytischer Therapie) zu einer Remission. Bei den übrigen Patienten mußte eine beidseitige Adrenalektomie durchgeführt werden.

Bei 21 Patienten (30%) stellte sich keine Remission ein; auch kam es bei keinem dieser Patienten postoperativ zu einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz.

Man kann also die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz als günstigstes prognostisches Kriterium für eine Remission ansehen.

Es ergibt sich somit eine Remissionsrate von 70%, die, um die Rezidive berichtigt, bei Langzeitverlaufsbeobachtung auf 59% vermindert wird.

Die Letalität dieses Eingriffs betrug 1,4% (ein Patient starb bei einem Zweiteingriff an einer Meningitis). Schwerwiegende Komplikationen traten bei den übrigen 69 Patienten nicht auf.

Trotz der relativ geringen Remissionsquote von 59% ist die transssphenoidale Mikroadenomentfernung aus der Hypophyse derzeit die Therapie der Wahl beim zentralen Cushing-Syndrom. Kein anderes Therapieverfahren bietet den Vorteil einer vollständigen Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die dem Patienten ein normales Leben ohne Substitutionstherapie ermöglicht.

6. LITERATUR

- 1) Bergenstal D.M., Hertz R., Lipsett M.B., Moy R.H.: Chemotherapy of adrenocortical cancer with op'DDD. *Ann. Int. Med.* 53:672, 1960
- 2) Bergland R.M.: Patholgical considerations in pituitary tumors. *Prog. Neurol. Surg.* 6:62, 1975
- 3) Bigos S.T., Somma M., Rasio E., Eastman R.C., Lanthier A., Johnston H.H., Hardy J.: Cushing's disease: Management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J. Clin. Endocr. Met.* 50:384, 1980
- 4) Boggan J.E., Tyrell J.B., Wilson C.B.: Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease: Report of 100 cases. *J. Neurosurg.* 59:195, 1983
- 5) Braunstein G.D., Loriaux D.L.: Proton beam therapy. *New Engl. J. Med.* 284:332, 1971
- 6) Burch W.: A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *New Engl. J. Med.* 308:103, 1983
- 7) Crapo L.: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabol.* 28:955, 1979
- 8) Cushing H.: Surgical experiences with pituitary disorders. *J. Amer. Med. Ass.* 63:1515, 1914
- 9) Cushing H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull. John Hopk. Hosp.* 50:137, 1932

- 10) Cushing H.: Dyspituitarism - 20 years later. Arch. Int. Med. 51:487, 1933
- 11) Fahlbusch R., Buchfelder M., Schrell U.: Neurochirurgische Therapie neuroendokrinologischer Störungen. Internist 26:293, 1985
- 12) Fehm H.L., Voigt K.H., Pfeiffer E.F.: Die Bedeutung des Zentralnervensystems in der Ätiologie des Morbus Cushing. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 86:60, 1980
- 13) Fishman L.M., Liddle G.W., Island D.P., Fleischer N., Kuchel O.: Effects of amino-glutethimide on adrenal function in man. J. Clin. Endocr. 27:481, 1967
- 14) Flury A., Müller J., Froesch E.R., Labhart A.: Das Cushing-Syndrom. Kasuistische Zusammenstellung von 43 Cushing-Patienten der Medizinischen Univ.-Klinik Zürich von 1958-1969. Schweiz. Med. Wschr. 101:313, 1971
- 15) Fraser R., Doyle F.H., Joplin G.F., Burke C.W., Arnet R.: The treatment of pituitary Cushing's syndrome by pituitary implant of 90 Y or 198 Au. in Binder C, Hall P.E. (eds): Cushing's Syndrome, Diagnosis and Treatment. W. Heinemann Medical Books, London, p. 119, 1972
- 16) Goetsch E., Cushing H.: Hibernation and the pituitary body. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. XI:25, 1913
- 17) Halstead A.E.: Remarks on the operative treatment of tumors of hypophysis (two cases operated on by

- an oro-nasal route). Trans. Amer. Surg. Ass. 203: 73, 1910
- 18) Hardy J., Ciric I.: Selective anterior hypophysectomy in the treatment of diabetic retinopathy. A transsphenoidal micro-surgical technic. J. Amer. Med. Ass. 203:73, 1968
 - 19) Hardy J.: Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. in: Kohler P.O., Ross G.T. (eds): Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. Excerpta Medica, Amsterdam, American Elsevier, New York, p.179, 1973
 - 20) Hardy J.: Transsphenoidal microsurgical removal of pituitary micro-adenoma. in: Progress in neurological surgery, Vol. 6:200, Karger, Basel, 1975
 - 21) Hardy J.: Cushing's disease: 50 years later. Can. J. Neurol. Sci. 9:375, 1982
 - 22) Haymaker W., Webb E., Anderson E.: Syndrome arising from hyperfunction of adrenal cortex, adrogenital and Cushing's syndrome. Rev. Intern. Clin. 4:244, 1938
 - 23) Henderson W.R.: The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. H. Cushing's series). Brit. J. Surg. 26:811, 1939
 - 24) Iannacone A., Gabrilove J.L., Brahms S.A., Soffer L.J.: Osteoporosis in Cushing's syndrome. Ann. Int. Med. 52:570, 1960
 - 25) Kind H., Kern J.: Das endokrine Psychosyndrom im Langzeitverlauf II. Langfristige Katamnesen von

- Kranken mit Cushing-Syndrom nach Behandlung. Arch. Psychiat. Nervenkr. 224:49, 1977
- 26) Kjellberg R.N., Kliman B.: A system for therapy of pituitary tumors. in: Kohler P.O., Ross G.T. (eds): Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. Excerpta Medica Amsterdam, American Elsevier New York, p. 234, 1973
 - 27) Krieger D.T.: Lack of responsiveness to L-Dopa in Cushing's disease. J. Clin. Endocr. 36:277, 1973
 - 28) Krieger D.T.: Cyproheptadine: Drug Therapy for Cushing's Disease. in: E.E. Muller (ed): Neuroactive Drugs in Endocrinology. Elsevier/North Holland Biomed. Press, p. 361, 1980
 - 29) Labhart A.: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S.286, 1978
 - 30) Landolt A.M.: Ultrastructure of human sella tumors. Acta Neurochir. (Suppl. 22):1, 1975
 - 31) Lawrence J.H., Chong C.Y., Lyman J.T., Tobias C.A., Born J.L., Garcia J.F., Manougian E., Linfoot J.A., Connell G.M.: Treatment of pituitary tumors with heavy particles. in: Kohler P.O., Ross G.T.: Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. Excerpta Medica Amsterdam, American Elsevier, New York, p. 253, 1973
 - 32) Liddle G.W.: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. 12:1539, 1960
 - 33) Liddle G.W., Williams W.C., Walser A.: Die Bedeu-

tung von ACTH für die Pathogenese der Cushingschen Erkrankung. Schweiz. Med. Wschr. 90:1325, 1960

- 34) Luton J.P., Mahodeau J.A., Bouchard Ph., Thieblot Ph., Hauteouverture M., Simon D., Landat M.H., Touitou Y., Bricaire H.: Treatment of Cushing's disease by op'DDD. Survey of 62 cases. New Engl. J. Med. 300:459, 1979
- 35) Mason H.L., Sprague R.G.: Isolation of 17-hydroxy-corticosteron from urine in case of Cushing's syndrome associated with severe diabetes mellitus. J. Biolog. Chemistry 175:451, 1948
- 36) Mason A.S.: Discussion on Cushing's syndrome. Proc. Royal Soc. Med. 50:761, 1957
- 37) Melby J.C.: Therapeutic possibilities in Cushing's syndrome. New Engl. J. Med. 285:288, 1971
- 38) Miura H., Aida M., Mihara A., Kato K., Ojima M., Demura R., Demura H., Okuyama M.: Treatment of Cushing's disease with reserpine and pituitary irradiation. J. Clin. Endocr. Met. 41:511, 1975
- 39) Molinatti G.M., Camanni F., Tedeschi M.: Implantation of the pituitary with Yttrium 90 in a case of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. Metab. 19:1144, 1959
- 40) Moore T.J., Dluhy R.G., Williams G.H., Cain J.P.: Nelson's syndrome: Frequency, prognosis and effect of prior pituitary irradiation. Ann. Int. Med. 85:731, 1976
- 41) Müller O.A.: Therapiewandel beim zentralen Cu-

shing-Syndrom. Endokr. Inform. 4:147,1981

- 42) Müller O.A., Fahlbusch R.: Zur Diagnose und Therapie des hypothalamo-hypophysären Cushing-Syndroms - derzeitiger Stand und neue Aspekte. Akt. Endokr. 5:142,1984
- 43) Müller O.A.: ACTH im Plasma: Bestimmungsmethoden und klinische Bedeutung. Thieme-Copythek, Stuttgart, 1980
- 44) Müller O.A., Stalla G.K., v Werder K.: Corticotropin-releasing factor: A new tool for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. Met. 57:227, 1983
- 45) Nelson D.H., Meakin J.W., Thorn G.W.: ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. Ann. Intern. Med. 52:560, 1960
- 46) Orth D.N., Liddle G.W.: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. New Engl. J. Med. 285:243, 1971
- 47) Orth D.N.: Results in the treatment of Cushing's syndrome. in Binder C., Hall P.E. (eds): Cushing's Syndrome, Diagnosis and Treatment. W. Heinemann Medical Books, London, p.148, 1972
- 48) Orth D.N.: The old and the new in Cushing's syndrome. New Engl. J. Med. 310:649, 1983
- 49) Perkoff G.I., Sandberg A.A., Nelson D.H., Tyler F.H.: Clinical usefulness of determination of circulating 17-hydroxycorticosteroid levels. Arch.

Int. Med. 93:1, 1954

- 50) Peterson R.E., Karrer A., Guerra S.L.: Evaluation of Silber-Porter procedure for determination of plasma hydrocortisone. *Analyt. Chem.* 29:144, 1957
- 51) Salassa R.M., Laws Jr. E.R., Carpenter P.C., Northcutt R.C.: Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clin. Proc.* 53:24, 1978
- 52) Schteingart D.E., Lonn J.W.: Effects of aminoglutethimide upon adrenal function and cortisol metabolism in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocr.* 27:1657, 1967
- 53) Scriba P.C., Müller O.A., Fahlbusch R.: Hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom. *Verh. dtsch. Ges. Inn. Med.* 86:51, 1980
- 54) Silber R.H., Porter C.C.: The determination of 17,21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.* 210:923, 1954
- 55) Soffer L.J., Iannacone A., Gabrilove J.L.: Cushing's syndrome. A study of fifty patients. *Amer. J. Med.* 30:129, 1961
- 56) Temple T.E. Jr., Jones D.J. Jr., Liddle G.W. e.a.: Treatment of Cushing's disease. Correction of hypercortisolism by op'DDD without induction of aldosterone deficiency. *New Engl. J. Med.* 281:801, 1969
- 57) Vale W., Spiess J., Rivier C., Rivier J.: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic

peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphine. Science 213:1394, 1981

- 58) Welbourn R.B., Montgomery D.A., Kennedy T.L.:
The natural history of treated Cushing's disease.
Brit. J. Surg. 58:1, 1971

- 59) Williams W.C. Jr., Island D., Oldfield R.A. Jr.,
Liddle G.W.: Blood corticotropin (ACTH) levels
in Cushing's disease. J. Clin. Endocr. Met. 21:
426, 1961

- 60) Wilson C.B., Dempsey L.C.: Transsphenoidal micro-
surgical removal of 250 pituitary adenomas. J.
Neurosurg. 48:13, 1978

L E B E N S L A U F

Am 7. Juli 1960 wurde ich als zweiter Sohn von Josef und Lea Moskovits, geb. Honig, in München geboren.

Nach Abschluß der Volksschule, besuchte ich ab 1970 das Gisela-Gymnasium in München, an dem ich im Juni 1979 das Abitur bestand.

Im gleichen Jahr begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Physik.

Im Mai 1980 wechselte ich zum Studium der Humanmedizin an der gleichen Universität.

Im Mai 1986 beendete ich mein Studium mit dem Bestehen des 3. Teils der ärztlichen Prüfung.



